

The role of sarcomere dynamics in muscular contraction

Doctoral Thesis**Author(s):**

Telley, Ivo Andreas

Publication date:

2005

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005129728>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

DISS. ETH NO. 16381

The Role of Sarcomere Dynamics in Muscular Contraction

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by

Ivo Andreas Telley

Dipl. Natw. ETH

born 30.09.1975

citizen of Torny (FR)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Edgar Stüssi, examiner

Prof. Dr. Jean-Claude Perriard, co-examiner

Dr. Jachen Denoth, co-examiner

Dr. Kuda W. Ranatunga, co-examiner

December 2005

Summary

The core of this thesis deals with an investigation of the mechanics of muscular contraction on the cellular and subcellular level. Muscle can be considered to be an engine, which generates force and motion using ATP as its fuel. This engine operates at room temperature and is highly efficient, more than standard combustion engines used in industry. The final products that are released are water and carbon dioxide which are harmless to living organisms. In fact, muscle is a marvellous example of how clever and wise constructs of Mother Nature can be. Since for scientists muscle contraction still remains mysterious in some aspects, it is unlikely that anyone will create such a remarkable construct in near future.

Cellular muscle physiology and mechanics has a long tradition and over the last fifty years muscle structure and function has been broadly resolved. Despite the significant contributions made by well-known scientists and contributions from molecular biology research, the working principle of skeletal muscle as a composite mechanical system is not yet fully understood and certain fundamental questions about muscle functioning and control remain unresolved. One of these enigmas is how thousands of sarcomeres that line up as a series of linear motors within a single muscle cell operate during contraction. Mainly, we present a theoretical and experimental work which is aimed at elucidating the effects of the intracellular, i.e. sarcomeric dynamics on observable parameters like contraction force or shortening. Moreover, we show that such effects challenge the current understanding of muscle function on the very basic level and contraction models used for the interpretation of experimental data.

The present dissertation is composed of seven chapters. In the introduction, chapter 1, we present the reasons for our interest in the mechanics of subcellular components in muscle by outlining some unexplained phenomena and problems raised from past experiments. Chapter 2 gives an overview of the basic structure and function of muscle, the mechanical properties and current models. In chapter 3 we show by means of theoretical approaches to what extent the intracellular dynamics has an effect on the force response. Importantly, we introduce the half-sarcomere as the functional unit. Moreover, we show by means of transient cross-bridge model simulations that the force response is definitively and crucially dependent on the dynamic state of a half-sarcomere. Chapters 4 and 5 are the main part of the experimental work and present for the first time data of the dynamics of individual sarcomeres and half-sarcomeres in single myofibrils during isometric and lengthening contractions. Chapter 6 describes a specifically designed setup for the video-microscopy of muscle fibres during mechanical experiments and presents preliminary experiments with single fibre segments demonstrating the feasibility of video-enhanced striation imaging. In chapter 7 we summarise and conclude the most important findings from a theoretical and experimental point of view.

The linguistic usage of the present work originates from both the physical and the biological field. Therefore, the authors are aware that without having basic knowledge in both research areas, either physics or biology, especially animal physiology, this work can only be laboriously read and understood. However, in the hope that some people in the field might be interested, we intend to mention general definitions and explanations while keeping the dissertation in the shortest form possible.

Zusammenfassung

Der Kern dieser Dissertation handelt von Nachforschungen der Mechanik der Muskelkontraktion auf zellulärer und subzellulärer Ebene. Der Muskel kann als Maschine betrachtet werden, welche ATP als Treibstoff für die Krafterzeugung und Fortbewegung benutzt. Diese Maschine arbeitet bei Zimmertemperatur und ist hoch effizient; viel höher als gängige Verbrennungsmotoren in der Industrie. Die Produkte der Verbrennung sind Wasser und Kohlendioxid und somit harmlos für Lebewesen. Die Muskulatur ist ein wunderbares Beispiel für die clevere Art unserer Natur, Konstruktionen hervor zu bringen. Für Wissenschaftler ist die Muskelkontraktion teilweise immer noch ein Rätsel, und somit ist es unwahrscheinlich, dass in naher Zukunft jemand eine solche Maschine bauen wird.

Die zelluläre Muskelphysiologie und -mechanik hat eine lange Tradition über die letzten fünfzig Jahre, in der die Struktur und die Funktion der Muskulatur weitgehend aufgeschlüsselt wurden. Trotz signifikanter Beiträge berühmter Wissenschaftler und der Fortschritte in der Molekularbiologie ist das Funktionsprinzip der Muskulatur als mechanisches Verbundsystem noch nicht vollständig bekannt, und einzelne fundamentale Fragen betreffend die grundlegende Funktion und Regelung bleiben unbeantwortet. Ein ungelöstes Rätsel ist, wie tausende Sarkomere als Linearmotoren in Serie in einer Muskelzelle während der Kontraktion operieren. Wir präsentieren hier eine theoretische und experimentelle Abhandlung, die Effekte der intrazellulären, also der Sarkomer-Dynamik, auf die beobachtbaren Grössen wie Kraft oder Verkürzung beschreibt. Zudem zeigen wir, dass diese Effekte das generelle Verständnis der Muskelfunktion auf grundlegender Ebene herausfordern und Kontraktionsmodelle, die üblicherweise zur Interpretation der Daten herangezogen werden, in ein neues Licht bringen.

Die vorliegende Dissertation ist in sieben Kapitel gegliedert. In der Einführung, Kapitel 1, zeigen wir die Gründe auf, weshalb die Mechanik subzellulärer Einheiten des Muskels von Interesse ist. Wir zitieren an dieser Stelle einige unerklärbare Phänomene und dadurch auftretende Probleme in Experimenten an Muskelfasern. Kapitel 2 gibt einen Überblick über die grundlegende Struktur und Funktion des Muskels, die mechanischen Eigenschaften und die aktuellen Modellvorstellungen. In Kapitel 3 zeigen wir anhand theoretischer Betrachtungen auf, inwieweit die intrazelluläre Dynamik Auswirkungen auf die Kraftantwort hat. Wir führen des Weiteren das Halb-Sarkomer als funktionelle Einheit ein. Zudem zeigen wir anhand von transient berechneten Querbrückenmodellen auf, dass die Kraftantwort massgeblich vom Bewegungszustand des einzelnen Halb-Sarkomers abhängt. Die Kapitel 4 und 5 sind der experimentelle Hauptteil der Arbeit und präsentieren erstmals Daten über die Dynamik von einzelnen Sarkomeren und Halb-Sarkomeren in einzelnen Myofibrillen während isometrischer Kontraktion und Verlängerung während Kontraktion. Kapitel 6 beschreibt einen eigens konzipierten Messstand für die Videomikroskopie von Muskelfasern

während mechanischen Experimenten und zeigt vorrangige Ergebnisse von Experimenten an Segmenten von Muskelfasern auf, welche die Machbarkeit von video-unterstützter Bildgebung der Querstreifung demonstriert. In Kapitel 7 fassen wir die wichtigsten Befunde zusammen und diskutieren sie in theoretischer wie experimenteller Hinsicht.

Die in dieser Arbeit benutzte Sprache setzt sich aus Teilen sowohl des physikalischen wie auch des biologischen Sprachgebrauchs zusammen. Es ist den Autoren somit bewusst, dass diese Arbeit von Leuten ohne grundlegende Kenntnisse in beiden Bereichen, der Physik und der Biologie, speziell der tierischen Physiologie, nur mühselig gelesen werden kann. Dennoch möchten wir versuchen, Definitionen und Beschreibungen anzuführen, ohne die Arbeit in unnötige Länge zu ziehen und in der Hoffnung, dass sich Fachleute dieses Gebiets für diese Arbeit interessieren.